Mund 52

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
Hamburg

Direktor: Prof. Dr. Dr. Karl Schuchardt

UNTERSUCHUNGEN

über die

ANTAGONISTISCHE WIRKUNG VON STAPHYLOCOCCUS AUREUS AUF ORALE NEISSERIEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Heinrich Kurt Walter Prelle
aus Hamburg

Hamburg 1961

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik
für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten
Hamburg

Direktor: Prof. Dr. Dr. Karl Schuchardt

UNTERSUCHUNGEN

über die

ANTAGONISTISCHE WIRKUNG VON STAPHYLOCOCCUS AUREUS AUF ORALE NEISSERIEN

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von
Heinrich Kurt Walter Prelle
aus Hamburg

Hamburg 1961

Angenommen von
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg
am 28. Juli 1961

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Dekan: Prof. Dr. Robert Prévôt
Referent: Privatdozent Dr. med. Ulrich Berger
Korreferent: Prof. Dr. Dr. Karl Schuchardt

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Allgemeine Verhältnisse in der Mundhöhle in mikrobieller Hinsicht	5
Quantitative und qualitative Verhältnisse in der Mundhöhle	5
Wechselwirkung der Gesamtflora und pathogene Auswirkung bei Störung des Gleichgewichts	6
Unspezifische Immunität der Mundhöhle Zusammensetzung des Speichels und die Wirkung seiner Bestandteile auf die Mikroflora	7
Bakterielle Antagonismen	7
Der Antagonismus von Staphylococcus aureus gegenüber verschiedenen Bakterienarten	8
Eigene Versuche zur Prüfung der antibiotischen Wirkung pathogener Staphylokokken auf orale Neisserien	9
Isolierung der Neisserienstämme	10
Isolierung und Antibiotika-Testung der Staphylokokken	11—12
Hemmungsversuche:	
Hemmung der Neisserien unter aeroben Bedingungen	13
Hemmung der Neisserien auf Blutagarplatten	16
Hemmung der Neisserien unter anaeroben Bedingungen	17
Hemmung der Neisserien durch Staphylokokken-Kulturfiltrat	18
Hemmung der Neisserien durch Staphylokokken nach Induktion einer Penicillinresistenz	18—19
Tabellarische Zusammenstellung der Resultate	20
Diskussion	21
Zusammenfassung	23
Literatur	24
Lebenslauf	24

Die Oberfläche der Erde ist überall von einer mehr oder weniger dichten Vegetation bedeckt. Zonen, die den Pflanzen keine guten Lebensbedingungen bieten, sind von spärlichen Gräsern und Moosen bewachsen, die an die kargen Verhältnisse ihrer Umwelt gut adaptiert sind. In fruchtbaren, feuchten und warmen Gebieten wieder finden wir eine üppig wuchernde Pflanzendecke mit einer Vielzahl von Arten.

In ähnlicher Weise ist auch die Oberfläche des menschlichen Körpers, die äußere Haut, überall von einer mikrobiellen Mischflora besiedelt. Auf den feuchten Oberflächen der offenen Körperhöhlen haben die Kleinstlebewesen besonders günstige Lebensbedingungen, deshalb finden wir dort die verschiedensten Keimarten in großen Mengen.

Eine bunte und zahlreiche Flora von Bakterien, Viren, Protozoen und Pilzen besitzt deshalb auch die Mundhöhle. Es gibt kaum eine Keimart — soweit sie überhaupt beim Menschen vorkommt — die nicht gelegentlich einmal in der Mundhöhle gefunden wird. Man unterscheidet daher zwei Gruppen von Mikroorganismen, und zwar diejenigen, die regelmäßig und dauernd in der Mundhöhle vorkommen („Standortflora"), und die, die nur gelegentlich und für kurze Zeit einmal nachgewiesen werden können, also nur eine „Durchgangsflora" darstellen.

Über die quantitativen Verhältnisse der mikrobiellen Mischflora läßt sich bis heute nichts Sicheres aussagen. Zur Feststellung der Keimzahl bedient man sich im allgemeinen des Speichels, der zwar steril sezerniert wird, sich aber schon in den Drüsenausführungsgängen und besonders beim Kontakt mit den Schleimhäuten, Zahnbelägen und Interdentalräumen mit Bakterien belädt. Zusagende Lebensbedingungen finden die Bakterien allerdings nur auf den ruhenden Oberflächen der Mundhöhle, von denen abgespült sie dann im Speichel erscheinen. Man findet eine Gesamtzahl von 40 bis 200 Millionen Keimen pro Kubikzentimeter (BERGER 1955). Die Keimzahlen im Speichel differieren nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern sind auch erheblichen tageszeitlichen Schwankungen unterworfen. Aber nicht nur die mechanische Entfernung, sondern auch die unphysiologische Austrocknung und Belüftung — wie wir sie etwa bei Mundatmern finden — und Benutzung von antiseptischen Zahnpasten, aber auch einfache Spülungen mit Wasser vermögen einen erheblichen Einfluß auf die Mundflora auszuüben.

Die mikrobielle Standortflora der Mundhöhle umfaßt mindestens 30 verschiedene Arten von Bakterien, Protozoen, Pilzen und Viren (BERGER 1955). Wenn auch die Gesamtkeimzahl in der Mundhöhle verschiedener Menschen erheblich differiert, so erweisen sich doch die Mengenverhältnisse in jeder gesunden Mundhöhle als recht ähnlich. Den Hauptteil der aeroben Mundhöhlenflora stellen mit etwa 60 % bis 90 % die vergrünenden Streptokokken. Nächst den Streptokokken trifft man stets in großer Zahl saprophy-

tische Neisserien und apathogene Mikrokokken. Auch pathogene Bakterienarten, wie Staphylococcus aureus und haemolysierende Streptokokken finden wir gelegentlich in einer normalen Mundhöhlenflora.

Solange sie in geringer Zahl vorkommen, vermögen auch die path. Keime das biologische Gleichgewicht nicht zu stören, das durch Wechselwirkung der Gesamtflora, durch Phagozytose und andere Faktoren aufrechterhalten wird. Störungen des mikrobiellen Gleichgewichts finden wir häufig bei der protrahierten oralen Anwendung von Antibiotika. Es kommt hierbei zu einer Zurückdrängung eines wesentlichen Teiles der Mundflora unter gleichzeitiger Herabsetzung der Gesamtkeimzahl und extremer Vermehrung von meist pathogenen, gegen Antibiotika resistenten Mikroorganismen und damit zu Stomatitiden und Mykosen.

Es ist überhaupt eine charakteristische Eigenschaft der Mundhöhlenflora, daß bei den typischen Infektionen der Mundhöhle eigentlich nur solche Keimarten dort angetroffen werden, die man auch normalerweise dort findet. Es ändert sich lediglich das Mengenverhältnis der Keimarten zueinander, und zwar so, daß einzelne oder einige wenige Keimarten plötzlich eine dominierende Rolle übernehmen und pathogen wirken. Daher ist wichtig, das biologische Gleichgewicht in der Mundhöhle zu erhalten und nicht durch unnötige Manipulationen zu stören. Wenn auch die Mundhöhle eine sehr stark ausgeprägte lokale Resistenz besitzt, so wirkt sich doch die abnorme Vermehrung einer bestimmten Keimart meist krankmachend aus.

Der Resistenz der Mundhöhle ist es zu verdanken, daß Wunden in ihrem Bereich meist schnell und komplikationslos abheilen, obwohl stets eine ungeheure Zahl von teilweise sogar pathogenen Mikroorganismen anwesend ist. Im Bereich der Mundhöhle sind recht wirksame unspezifische Immunitätsfaktoren vorhanden, die man wohl in erster Linie im Speichel zu suchen hat. Trotzdem darf man nicht den Speichel als ausschlaggebende Ursache für die ausgezeichnete Heilungstendenz der Wunden verantwortlich machen. Tiere werden von ihrem Instinkt getrieben, Verletzungen zu belecken, und Wunden, die für sie nicht mit der Zunge erreichbar sind, zeichnen sich durch eine langsamere Heilung aus. Auch den Menschen treibt ein Urinstinkt, einen verletzten Finger in den Mund zu stecken. Die heilungsunterstützende Wirkung des Beleckens einer Wunde ist aber wohl mehr in der reinigenden Wirkung, der Beseitigung der bakteriennährenden Zelltrümmer, als in der Benetzung mit den bakteriziden Substanzen des Speichels zu sehen. Für eine Erklärung der schnellen Heilung der Mundhöhlenwunden müssen wir aber wohl in erster Linie die ausgezeichneten Durchblutungsverhältnisse und die große Mitosehäufigkeit der Mundhöhlenschleimhaut, die etwa achtmal so groß ist wie die der äußeren Haut, verantwortlich machen.

Der Speichel ist eine aus zahlreichen Komponenten zusammengesetzte Flüssigkeit, die zwar zu 99 % aus Wasser besteht, die aber neben ionisierten Salzen und gelösten Eiweißstoffen auch Spurenelemente, Fermente, Vita-

mine, Lipoide und organische Verbindungen und Zellen enthält. Es ist also ganz offensichtlich, daß der Speichel mit seiner Körpertemperatur ein guter Nährboden ist. Aber trotzdem tritt in der Mundhöhle keine uferlose Keimvermehrung ein.

Eine direkte Selektion trifft schon die Wasserstoffionenkonzentration des Speichels dadurch, daß die Mikrobenarten, die in der Mundhöhle den ihnen zusagenden pH-Wert finden, den anderen Arten an Vitalität voraus sind und die weniger begünstigten Keime in den Hintergrund drängen. Salze des Speichels vermögen ebenfalls in das Wachstum der Mundhöhlenflora einzugreifen. Durch spezifische Wirkung, durch Änderung des osmotischen Druckes und durch die Aktivierung von Fermenten, die Einfluß auf das Bakterienleben haben, können die Salze jeweils der einen oder anderen Mikrobenart ein besseres bzw. ungünstigeres Wachstumsmilieu schaffen.

Eine wesentliche Rolle im mikrobiellen Geschehen der Mundhöhle spielen wohl auch die Leukozyten, die die Mundhöhlenflora sowohl durch ihre Fähigkeit zu phagocytieren wie auch durch die Freigabe bakterizider Substanzen beeinflussen, die hemmend oder sogar tödlich auf das Bakterienwachstum wirken können. Für einige humorale Substanzen, die im Speichel vorkommen, ist die Wirkung auf die Mundhöhlenbakterien noch nicht einwandfrei geklärt. Zum Teil wirken sie offenbar stimulierend auf das Wachstum der Mikroben, wie z. B. das Mucin, das die Phagocytose der Leukozyten behindert oder wie einige Fermente, die durch die Zersetzung der Nahrungsstoffe im Munde manchen Bakterienarten einen besonders geeigneten Nährboden verschaffen.

Unspezifisch antibakteriell wirksam sind die sogenannten Inhibine, die, humoraler Natur, hemmende bis tödliche Wirkung auf sehr viele Keimarten haben sollen (DOLD u. WEIGMANN). Die chemische Zusammensetzung und die Herkunft der Inhibine ist noch keineswegs geklärt; bisher hat sich die Inhibinwirkung noch nicht von der Speichelflora trennen lassen. Alle Versuche, die Keime zu entfernen, führten auch zur Vernichtung der Inhibine.

Für die häufigste Keimart der Mundhöhle ist die Natur der in vitro von ihr erzeugten Substanz bereits geklärt: die vergrünenden Streptokokken erzeugen Wasserstoffperoxyd, das als starkes Zellgift auf andere Keime eine tödliche Wirkung hat. Es ist deshalb auch möglich, die antagonistische Wirkung der Streptokokken auf der catalasereichen Blutplatte zu neutralisieren. Neben dem H_2O_2 gibt es noch ein weiteres Produkt des Bakterien-Stoffwechsels, das zumindest „in vitro" antibiotische Wirkungen zeigt. Es ist die beim Zuckerabbau entstehende Milchsäure, die in vivo allerdings wohl bald durch die erhebliche Pufferkapazität des Speichels neutralisiert werden dürfte. Wenn auch in vivo eine bakterielle Wechselwirkung nicht einwandfrei nachgewiesen werden kann, so beeinflussen sich doch zweifellos die einzelnen Keimarten untereinander. Dieses Kräftespiel ist für die Gesundheit

der Mundhöhle von größter Bedeutung, denn fast jede Störung des mikrobiellen Gleichgewichts manifestiert sich in krankmachender Weise. Während in vitro das antagonistische Prinzip der Streptokokken als Wasserstoffperoxyd identifiziert wurde, ist über die Natur der antibiotischen Substanz der Staphylokokken noch nichts Genaues bekannt. Es zeigte sich, daß Staphylococcus aureus eine antagonistische Wirkung gegen verschiedene Bakterienarten besitzt. VÁCZI und MIHÁLYFI untersuchten die antagonistischen Eigenschaften von 351 Staphylococcus aureus-Stämmen, die von verschiedenen Körperstellen stammten und fanden, daß nur 10 Stämme (2,8 %) antagonistische Wirkung zeigten. Die meisten dieser Stämme entstammten der Rachenflora. Die Stämme wiesen deutliche Unterschiede in ihrer hemmenden Wirkung auf. Eine Beziehung zwischen Pathogenität und Hemmungswirkung konnten VÁCZI und MIHÁLYFI nicht feststellen. Alle Staphylococcus aureus-Stämme waren penicillinempfindlich. Nachdem sie in vitro penicillinresistent gemacht worden waren, verloren sie ihre Hemmfähigkeit vollkommen. Die antibiotische Substanz wurde auf Serum-Agar besonders leicht gebildet und durch Sauerstoff gefördert. VÁCZI und MIHÁLYFI nehmen an, daß das antibiotische Prinzip ein Eiweißkörper ist, ein Stoffwechselprodukt der Staphylokokken darstellt und nach größeren Veränderungen im Stoffwechsel der Bakterien, wie z. B. nach Resistentwerden gegen Penicillin, nicht mehr erzeugt wird. Sie nehmen an, daß der Eiweißkörper auf das Atmungsfermentsystem der Bakterien wirkt. BERGER fand in Untersuchungen über die pro- und antibiotische Beeinflussung von C. diphtheriae durch pathogene Staphylokokken der Mundhöhle, daß in vitro sich kein Stamm der Staphylokokken gegen C. diphtheriae indifferent verhielt. Wenn die Staphylokokken das Wachstum der Diphtherie-Bakterien nicht hemmten, so förderten sie es deutlich. Das würde der Ansicht von DULISCOUET entsprechen, der die Auffassung vertritt: bakterizide und antibiotische Substanzen stimulieren bekanntlich in sehr geringen Dosen entsprechend dem biologischen Grundgesetz das Wachstum von Bakterien. Es ist daher möglich, daß es nur eine Substanz gibt, die von probiotischen Staphylokokken im geringen, von antibiotischen dagegen in größerer Menge produziert wird (BERGER 1951).

Nach JENNINGS und SHARP kann die antibiotische Substanz der Staphylokokken nicht Hydroperoxyd sein, wie die der vergrünenden Streptokokken, da auf Blutagar gezüchtete Staphylokokken nichts von ihrer Wirksamkeit einbüßen. Sie ist offenbar mit einem von GARDNER gewonnenen bakteriostatischen Eiweißkörper identisch. Man hat schon früher Versuche mit den antibiotischen Eigenschaften der Staphylokokken unternommen, um Diphterie-Keimträger zu heilen. Diese Versuche wurden aber bald aufgegeben, da sich ein einwandfreies Ergebnis nicht erzielen ließ. Der große O_2-Bedarf der Staphylokokken für die Produktion der aktiven Substanz stellt eine therapeutische Auswirkung in Frage. In den Krypten der Tonsillen, in denen sich die Diphtheriebakterien den anaeroben Verhältnissen gut angepaßt haben, vermögen die Staphylokokken ihr antibiotisches Prinzip nicht zu erzeugen.

BERGER, der die antagonistische Wirkung der Staphylokokken gegen Neisserien untersuchte, fand, daß alle 39 verwendeten Staphylokokken-Stämme auf das Neisserienwachstum hemmend wirkten. Allerdings waren alle Staphylokokken oralen Ursprungs, unter denen ja auch VÁCZI und MIHÁLYFI den höchsten Prozentsatz von hemmenden Stämmen gefunden hatten.

Um die Hemmung oraler Neisserien durch Staphylococcus aureus näher zu klären, wurden weitere Versuche unternommen

Neisserien sind gramnegative Kokken, die fast ausschließlich aerob leben und in jeder Mundhöhle saprophytisch vorkommen. An Zahl werden sie unter den Aerobiern nur noch von den vergrünenden Streptokokken übertroffen.

Die Staphylokokken sind grampositive unbewegliche, kugelförmige Mikroorganismen, von denen vor allem die Art Staphylococcus aureus pathogene Eigenschaften hat. Sie sind empfindlich gegen Sulfonamide und Antibiotika, doch steigt der Anteil der penicillinresistenten Stämme ständig.

Eigene Versuche zur Prüfung der antibiotischen Wirkung pathogener Staphylokokken auf orale Neisserien

Um eine eventuell erfolgte Adaption der Neisserien an die Nährböden auszuschließen, wurden je 8 Neisseria sicca- und 8 Neisseria perflava-Stämme aus Mundhöhlenabstrichen gesunder Individuen frisch isoliert. Alle 4 Neisseria subflava- und die 4 Neisseria flava-Stämme waren im Rahmen einer anderen Untersuchung kurze Zeit vorher aus der Mundhöhle gewonnen worden. Lediglich die Neisseria catarrhalis-Stämme E, H, B und 3 waren ältere Sammlungsstämme. Die Neisseria catarrhalis-Stämme 8 und 18 wurden erst im Laufe der Versuche aus frischen Mundhöhlenabstrichen gezüchtet und konnten deshalb nicht zu allen Versuchen herangezogen werden.

Alle Stämme wurden nach Gramfärbung mikroskopisch auf ihre Reinheit untersucht. Außerdem wurden folgende Kriterien zur Überprüfung und Unterscheidung der Neisserien herangezogen:

1. Oxydase-Reaktion
2. Pigmentbildung
3. Vergärung von Glukose, Maltose, Fruktose und Saccharose auf Lingelsheim-Platten
4. Präzipitation mit spezifischen Antiseren
5. Haemolytische Eigenschaften

Tabelle I: Artbestimmung der Neisserien

Stamm	Oxydase	Pigment	Glukose	Maltose	Fruktose	Saccharose	Präzipitation	Haemolyse
N. sicca								
1	+	(+)	(+)	+	(+)	+	+	—
2	+	+	(+)	+	(+)	(+)	+	—
3	+	+	(+)	+	+	+	+	—
4	+	+	+	+	+	+	+	—
5	+	+	+	(+)	+	+	+	—
6	+	+	+	+	+	+	(+)	—
7	+	+	(+)	+	(+)	+	+	—
8	+	+	(+)	+	+	+	+	—
N. perflava								
H 1	+	+	(+)	+	(+)	(+)	+	+
H 2	+	+	(+)	(+)	(+)	+	—	+
H 3	+	+	—	(+)	(+)	+	+	+
H 4	+	+	+	+	+	+	+	+
H 5	+	+	(+)	+	+	(+)	+	+
H 6	+	+	+	+	+	(+)	—	+
H 7	+	+	+	+	+	+	—	+
H 8	+	+	+	+	(+)	(+)	—	+
N. subflava								
115	+	+	—	+	—	—	+	—
166	+	+	+	+	—	—	+	—
163	+	+	—	+	—	—	+	—
158	+	+	—	+	—	—	+	—
N. flava								
x4	+	+	—	(+)	(+)	—	+	—
118	+	+	+	+	+	—	+	—
186	+	+	—	+	+	—	+	—
212	+	+	—	(+)	+	—	+	—
N. catarrhalis								
H	+	—	—	—	—	—		—
B	+	—	—	—	—	—		—
E	+	—	—	—	—	—		—
3	+	—	—	—	—	—		—
8	+	—	—	—	—	—		—
18	+	—	—	—	—	—		—

Obwohl eine Pigmentbildung bei Neisseria sicca nicht typisch ist, fand sie sich bei sämtlichen Stämmen dieser Art. Eine morphologische Unterscheidung der verschiedenen Neisserienstämme ist nicht möglich. Die Zugehörigkeit der einzelnen Stämme zu ihrer Art wurde durch das Zuckervergärungsschema und durch die Praecipitation mit spezifischen Antiseren gesichert. Alle benutzten Neisserien-Stämme wiesen die für sie typischen Kriterien auf.

Die Staphylokokken-Stämme wurden ebenfalls aus frischen Mundhöhlenabstrichen gesunder Keimträger isoliert. Sie wurden auf Chapman-Platten gezüchtet, die Überprüfung ihrer Pathogenität erfolgte durch Nachweis von:

1. Hyaluronidase (Dekapsulationstest)
2. Plasmakoagulase
3. Plasmaagglutinabilität
4. Haemotoxin

Tabelle II: Prüfung der Pathogenität der Staphylokokken

Staph. aureus Stamm	Haemotoxin	Plasma-koagulase	Plasmaagglutinabilität	Hyaluronidase
1	+	+	+	+
2	(+)	+	+	+
3	+	—	+	+
4	+	+	+	+
5	+	+	+	+
6	(+)	+	+	(+)
7	(+)	+	+	+
8	+	—	+	+
9	+	+	+	+
10	+	+	+	+

Drei der Stämme vermochten Plasma nicht zu koagulieren (3, 7, 8), in allen anderen Pathogenitätsmerkmalen war ihre Reaktion einwandfrei positiv. Alle zehn Staphylococcus aureus-Stämme waren also pathogene Vertreter ihrer Art.

Außerdem erfolgte eine Prüfung der Resistenz der Staphylokokken vermittels des BAYER-Blättchentestes gegen folgende Antibiotika:

1. Penicillin
2. Streptomycin
3. Tetracyclin
4. Chloramphenicol
5. Kanamycin

Tabelle III: Prüfung der Antibiotikaresistenz der Staphylokokken

Staph. aureus Stamm	Penicillin	Streptomycin	Tetracyclin	Chloramphenicol	Kanamycin
1	++	+	+	+	+
2	++	+	++	++	+
3	++	+	++	+	++
4	—	+	—	+	+
5	—	—	—	+	++
6	+	++	++	++	++
7	++	++	++	++	+
8	++	++	+	+	++
9	—	+	+	+	+
10	+	+	+	+	+

Zeichenerklärung: ++ = hochempfindlich, + = empfindlich
— = resistent

Es zeigte sich also, daß drei der zehn Stämme gegen Penicillin resistent waren (4, 5 und 9). Zwei der Stämme waren gegen Tetracyclin resistent (4 und 5) und einer gegen Streptomycin (5). Gegen Kanamycin und Chloramphenicol waren alle Stämme empfindlich. Es ist besonders interessant, daß von den drei gegen Penicillin resistenten Stämmen zwei gegen ein weiteres Antibiotikum unempfindlich waren und von diesen wiederum einer gegen ein drittes Antibiotikum. Wir sehen hier, daß ein Staphylococcus aureus Stamm seine Sensibilität gegen mehrere Antibiotika eingebüßt hat, wie wir es häufig bei Keimen finden, die sich in Krankenhäusern eingenistet haben und die mit den üblichen Antibiotika nicht mehr zu bekämpfen sind.

Hemmungsversuche

Zum Nachweis der Hemmung wurde der Strichtest angewandt. Die Staphylokokken wurden im Strich auf die Platte aufgetragen und je einen Tag bei 37° und 22° bebrütet. Dann wurden aus gut bewachsenen 48 Stunden alten Bouillon-Kulturen je 4 Neisserien-Stämme senkrecht dazu mit der Öse aufgetragen und die Platte erneut 24 Stunden bei 37° bebrütet. Die Breite der wachstumsfreien Zone galt als Maß der Hemmung. Als Nährboden wurde Nähragar (Difco, Bacto Heart Infusion Agar) verwendet.

Tabelle IV, V, VI: Hemmung unter aeroben Bedingungen

Tabelle IV:

Staph. aureus	Neisseria sicca 1	2	3	4	5	6	7	8	
1	27	5	12	8	4	4	6	20	totale Hemmung
	42	9	23	12	22	9	11	31	partielle Hemmung
2	23	6	15	5	3	6	7	21	
	40	13	23	9	16	14	13	34	
3	22	7	16	4	5	6	6	18	
	40	13	27	13	16	12	14	29	
4	23	6	16	3	3	11	9	21	
	41	16	24	12	10	18	19	47	
5	(+)	6	11	4	(+)	11	10	24	
	—	10	18	13	11	18	17	54	
6	(+)	9	17	6	(+)	9	7	24	
	—	16	26	18	11	18	16	47	
7	29	6	6	4	3	10	9	23	
	+	11	15	12	14	18	18	40	
8	28	9	25	6	3	7	8	20	
	+	14	31	12	21	16	16	38	
9	21	6	10	5	5	9	6	23	
	+	10	18	9	15	16	17	+	
10	29	7	11	9	4	11	6	37	
	+	11	23	16	17	19	16	+	

Tabelle V:

Staph. aureus	Neisseria perflava H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
1	6	7	5	28	14	11	16	21
	18	21	9	34	25	22	31	32
2	12	8	6	29	12	12	11	33
	24	16	18	+	27	24	16	+
3	7	6	6	23	12	17	8	21
	19	21	14	36	25	22	19	+
4	8	7	(+)	29	17	21	24	+
	16	14	11	+	34	37	+	+
5	21	15	7	28	14	20	22	+
	+	+	14	+	+	30	+	+
6	14	21	8	38	12	16	14	29
	28	+	12	46	27	28	24	+
7	9	8	3	7	9	18	11	17
	21	19	13	29	23	32	21	22
8	16	14	4	25	34	32	14	19
	30	29	15	38	+	+	21	28
9	17	11	5	19	20	15	9	13
	31	22	13	18	+	31	14	21
10	11	9	12	8	9	21	5	9
	24	17	18	20	+	39	26	24

Tabelle VI:

Staph. aureus	N. subflava 115	166	163	158	N. flava x4	118	186	212	N. catarrhalis H	B	E	3	8	18
1	+	11	10	25	6	12	5	5	6	—	5	—	9	23
	19	29	21	+	22	21	18	9	13	+	11	—	15	+
2	+	18	10	15	4	15	5	4	5	—	5	—	12	21
	13	+	+	+	12	23	15	11	10	(+)	11	—	19	+
3	6	13	11	23	5	4	6	4	9	—	7	—	6	16
	10	22	21	35	14	16	12	9	16	(+)	11	—	12	+
4	5	22	14	23	9	24	7	5	8	—	4	—	8	18
	11	+	22	+	25	38	19	18	17	(+)	9	—	14	+
5	8	21	16	19	18	19	7	9	6	—	5	—	6	16
	17	+	29	48	26	28	16	23	15	(+)	16	—	11	+
6	+	17	10	19	5	18	8	4	14	—	7	—	5	18
	9	28	23	22	22	29	17	11	21	(+)	14	—	11	+
7	+	11	10	12	9	15	7	7	7	—	5	—	+	10
	19	20	19	26	23	26	20	14	16	(+)	9	—	10	+
8	+	19	7	14	11	17	8	12	9	—	7	—	+	13
	9	+	23	38	28	39	27	19	20	(+)	16	—	12	+
9	5	11	9	12	8	24	8	6	7	—	5	—	6	16
	9	24	19	30	24	52	27	13	15	(+)	12	—	10	+
10	+	34	11	27	10	29	18	7	7	—	4	—	5	18
	12	+	25	+	32	48	26	22	14	(+)	11	—	9	+

Aus den Tabellen IV, V, VI ist ersichtlich, daß alle Stämme von N. sicca, N. perflava, N. subflava und N. flava von allen Staphylococcus aureus-Stämmen gehemmt wurden.

Von den 6 N. catarrhalis-Stämmen erfuhren jedoch 2 Stämme (B und 3) keine totale Hemmung. Stamm B wurde partiell nur gering (unter 1 mm) gehemmt und Stamm 3 erfuhr auch keine partielle Beeinträchtigung seines Wachstums. Beides waren alte Sammlungsstämme.

Bei einigen Stämmen erstreckte sich die partielle Hemmung über die ganze Länge des Impfstriches. Es ist nicht zu entscheiden, ob das schlechte Wachstum dieser Neisserienstämme, wirklich dem Einfluß der Staphylokokken oder nur dem ungünstigen Nährboden zuzuschreiben war. Auf jeden Fall lassen sich aus den Daten der partiellen Hemmung keine vergleichenden Schlüsse ziehen.

Es zeigte sich, daß die Hemmung der Neisserien keine scharfe Begrenzung hatte, nach der normales Wachstum einsetzte, wie es bei Diphtherie-Bakterien die Regel ist (BERGER 1951). Es fand sich vielmehr nach einer Zone totaler Hemmung eine solche partieller Hemmung, die ein vielfaches der totalen Hemmung betragen konnte.

Beide Zonen sind in Millimetern in der Tabelle aufgeführt, wenn auch die Breite der partiellen Hemmungszone wegen ihrer sehr schlechten Meßbarkeit nicht zu irgendwelchen Schlußfolgerungen verleiten darf.

Weiterhin erfolgte die Untersuchung, ob auch auf katalasereichen Blutplatten eine Hemmung der Neisserien durch die Staphylokokken eintrat. Die Versuche wurden auf 7,5 % Schafblutagar durchgeführt; im übrigen wurde wie oben beschrieben vorgegangen.

Tabelle VII, VIII: Hemmung der Neisserien auf Blutagarplatten

Tabelle VII:

Staph. aureus	Neisseria sicca								Neisseria perflava							
	1	2	3	4	5	6	7	8	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
1	12	—	11	—	8	5	—	9	—	—	—	6	—	—	11	8
	30	(+)	22	(+)	14	9	(+)	22	6	4	(+)	14	(+)	(+)	21	18
2	12	—	11	—	—	—	—	9	—	—	—	4	—	—	19	12
	21	(+)	22	(+)	(+)	(+)	(+)	18	(+)	(+)	(+)	7	(+)	(+)	24	25
3	9	—	10	—	7	—	—	8	—	—	—	—	—	—	13	21
	21	(+)	22	(+)	15	(+)	(+)	19	(+)	(+)	(+)	4	(+)	(+)	32	35
4	13	—	16	—	7	—	—	9	—	—	—	—	—	—	7	9
	24	(+)	27	(+)	14	(+)	(+)	24	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	19	21
5	14	—	18	—	7	8	—	18	—	—	—	8	—	—	14	11
	24	(+)	28	(+)	11	12	(+)	22	(+)	(+)	(+)	11	(+)	9	35	23
6	16	—	15	—	6	7	—	7	—	—	—	8	—	—	11	11
	26	(+)	28	(+)	15	12	(+)	14	(+)	(+)	(+)	10	(+)	(+)	21	19
7	11	—	8	—	6	—	—	6	—	—	—	7	—	—	8	10
	21	(+)	23	(+)	12	(+)	(+)	21	(+)	(+)	(+)	8	(+)	6	14	13
8	12	—	9	—	6	—	—	6	—	—	—	7	—	—	6	8
	25	(+)	19	(+)	13	(+)	(+)	14	(+)	(+)	(+)	14	(+)	(+)	10	11
9	14	—	15	—	7	—	—	6	—	—	—	8	—	—	7	6
	22	(+)	21	(+)	12	(+)	(+)	14	(+)	6	(+)	14	(+)	(+)	14	21
10	12	(+)	18	—	6	—	—	11	—	—	—	5	—	—	6	8
	25	12	27	(+)	10	(+)	(+)	21	(+)	(+)	(+)	9	(+)	(+)	13	17

Tabelle VIII:

Staph. aureus	Neisseria flava				Neisseria subflava				N. catarrhalis	
	118	x4	186	212	163	166	158	115	8	18
1	—	—	—	—	—	6	7	9	—	12
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	9	10	11	6	(+)
2	—	—	—	—	—	6	5	6	—	9
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	8	8	10	6	(+)
3	—	—	—	—	—	7	6	4	—	23
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10	11	9	8	(+)
4	—	—	—	—	—	4	5	6	—	17
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	7	7	8	6	(+)
5	—	—	—	—	—	8	8	6	—	11
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	10	9	11	6	(+)
6	—	—	—	—	—	5	8	9	—	10
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	7	10	10	5	(+)
7	—	—	—	—	—	4	4	6	—	18
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	7	8	9	8	(+)
8	—	—	—	—	—	6	4	5	—	15
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	8	9	7	6	(+)
9	—	—	—	—	—	4	5	6	—	13
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	7	8	6	6	(+)
10	—	—	—	—	—	5	7	4	—	16
	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	7	10	8	7	(+)

Die Hemmung auf Blutagar ist also deutlich geringer als auf Nähragar, bei einigen Stämmen fehlt sie sogar völlig. Nur in einem Falle (Neisseria subflava 115) lagen die Verhältnisse umgekehrt.

Für die Prüfung, ob auch unter anaeroben Bedingungen eine Hemmung der Staphylokokken eintrat, wurden die Keime auf Nähragarplatten im Strich aufgeimpft und dann je einen Tag bei 37° und 22° im Anaerobierglas nach McINTOSH und FILDES bebrütet. Danach wurden die Neisserien aufgeimpft und die Platten noch einmal 24 Stunden, jedoch unter aeroben Bedingungen, bebrütet. Hierbei wurde nur die Hälfte aller Neisserien-Stämme untersucht. Von Neisseria catarrhalis wurde bedauerlicherweise nur der Stamm E geprüft, da die anderen im Verlaufe der Untersuchungen zum Teil verlorengegangen waren, bzw. zur Zeit der Versuche noch nicht isoliert waren.

Tabelle IX:

Hemmung der Neisserien unter anaeroben Bedingungen

Staph.	N. sicca				N. perflava				N. subflava		N. flava		N. catarrhalis
aureus	2	3	6	7	H2	H3	H4	H5	166	163	x4	118	E
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	4	6	8	5	—	—	—	5	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
2	—	—	—	—	—	—	12	—	—	—	—	—	—
	5	(+)	(+)	(+)	5	8	21	7	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
3	—	—	—	—	—	—	6	—	—	—	—	—	—
	—	(+)	—	—	4	—	14	5	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
4	—	—	—	—	—	—	12	—	—	—	—	—	—
	3	5	3	(+)	5	4	21	13	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
5	—	—	—	—	—	—	9	4	—	—	—	—	—
	6	5	9	4	6	8	16	8	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
6	—	—	—	—	—	—	7	—	—	—	—	—	—
	(+)	(+)	(+)	(+)	5	6	15	8	(+)	—	—	—	(+)
7	—	—	—	—	—	—	5	—	—	—	—	—	—
	(+)	—	—	—	4	—	16	5	(+)	—	—	—	(+)
8	—	—	—	—	—	—	11	—	—	—	—	—	—
	—	—	(+)	—	—	—	4	6	(+)	(+)	—	—	(+)
9	—	—	—	—	—	—	12	—	—	—	—	—	—
	(+)	(+)	(+)	—	7	9	25	9	(+)	—	(+)	—	(+)
10	—	—	—	—	—	—	9	—	—	—	—	—	—
	6	4	(+)	(+)	4	—	17	6	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

Unter anaeroben Wachstumsbedingungen zeigte sich mit einer Ausnahme (H 4) keine totale Hemmung. Eine partielle Hemmung fand sich in geringem Maße bei einigen Neisserienstämmen. Die Staphylokokken brauchen also auch für die Produktion der neisserienhemmenden Substanz Sauerstoff, was auch schon von VÁCZI und MIHÁLYFI beschrieben wurde, die auf Agarplatten unter aeroben Bedingungen die stärkste Hemmung fanden.

Hemmung der Neisserien durch Stapphylokokken-Nährbodenfiltrat

Um zu untersuchen, ob das antibiotische Prinzip der Staphylokokken in den Nährboden übergeht, wurde ein Staphylokokken-Nährbodenfiltrat durch Auspressen 1- bis 4tägiger Kulturen der Stämme 1 bis 10 auf 1 % Nähragar und anschließender Passage des Preßsaftes durch Seitzfilter hergestellt. Nähragarplatten wurden mit Neisseria sicca, perflava, flava und subflava beimpft. Zur Aufnahme des Staphylokokken-Nährbodenfiltrates wurden aus dem Agar mit dem Korkbohrer Löcher mit einem Durchmesser von 9 mm ausgestanzt. Nach dem Einbringen des sterilen Staphylokokken-Nährbodenfiltrates in die ausgestanzten Löcher wurde der Agar 24 Stunden bei 37° bebrütet. Eine Hemmung des Neisserienwachstums konnte in keinem Falle festgestellt werden, also war mit dieser Methode kein Nachweis des Hemmfaktors möglich.

Hemmung der Neisserien nach Resistentwerden der Staphylokokken gegen Penicillin

Drei penicillinempfindliche Staphylokokken-Stämme wurden mit Hilfe des Blättchentestes resistent gezüchtet, indem für die folgende Nährbodenpassage jeweils vom Rande des Hemmhofes abgeimpft wurde. Die Stämme wurden in oben angegebener Weise auf ihre Hemmungsfähigkeit nach dem Erwerb der Penicillinresistenz untersucht.

Tabelle X: Hemmung der Neisserien durch künstlich penicillinresistent gezüchtete Staphylokokken

Staph. aureus	Neisseria sicca								Neisseria perflava							
	1	2	3	4	5	6	7	8	H1	H2	H3	H4	H5	H6	H7	H8
r 1	12	6	8	5	7	8	6	9	6	4	5	8	—	6	12	6
	23	14	11	9	12	17	10	17	11	8	11	14	8	16	21	11
r 3	14	—	4	—	6	8	6	13	—	—	—	8	8	5	14	9
	19	9	8	8	11	14	16	17	6	8	7	18	15	17	29	17
r 9	12	—	4	—	9	10	8	16	5	—	—	10	—	8	7	6
	23	7	7	6	14	15	11	22	12	7	12	24	10	14	14	13

Staph. aureus	N. subflava				N. flava				N. catarrhalis
	115	166	163	158	x4	118	186	212	E
r 1	—	—	—	8	—	—	—	—	—
	(+)	(+)	(+)	17	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
r 3	—	—	6	12	—	—	—	—	—
	(+)	(+)	9	19	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
r 9	—	—	—	10	—	—	—	—	—
	(+)	(+)	9	21	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

Mit Verlust der Penicillinempfindlichkeit büßten die Staphylokokken auch einen Teil ihrer Hemmungswirkung ein. Von den N. catarrhalis-Stämmen konnte nur der Stamm E getestet werden; von allen anderen Neisserien wurden sämtliche Stämme geprüft.

Tabelle XI: Hemmungsstärke von drei Staphylococcus aureus Stämmen gegenüber 25 Neisserien vor und nach Resistentwerden gegen Penicillin

Staph. aureus	N. sicca	N. perflava	N. subflava	N. flava	N. catarrhalis	(1 Stamm)
1 s	10,8	14,5	11,5	7,0	7,0	
r	7,6	6,6	2,0	0,0	0,0	
3 s	10,6	14,8	13,3	4,8	6,3	
r	6,4	5,5	4,5	0,0	0,0	
9 s	10,6	14,4	9,3	11,5	5,6	
r	7,4	4,5	2,5	0,0	0,0	

Die Zahlen in der Tabelle stellen die Mittelwerte der totalen Hemmzonen in Millimetern dar, die der jeweilige Staphylococcus bei allen Stämmen einer Neisserienart hervorrief.

Aus der Tabelle ersehen wir nicht nur wie die durchschnittliche Hemmung nach dem Resistentwerden deutlich geringer wurde, sondern auch, daß alle Staphylokokken sich in ihrem Hemmungsvermögen sehr ähnlich waren und auch nach dem partiellen Verlust ihrer Hemmungspotenz liegen die durchschnittlichen Werte der totalen Hemmungshöfe wieder erstaunlich nahe beieinander. Alle untersuchten Staphylokokken bildeten vor und nach Verlust der Penicillinempfindlichkeit das antagonistische Prinzip und waren in der Stärke ihrer Hemmungskraft etwa gleich.

Um die Hemmung der Neisserien auf den verschiedenen Nährböden und unter den aeroben und anaeroben Bedingungen besser vergleichen zu können, erfolgt eine Zusammenstellung der geprüften Stämme (Tabelle XII).

Tabelle XII: Tabellarische Zusammenfassung der Hemmung der Neisserien unter den verschiedenen Bedingungen

Hemmung: A = aerob, B = anaerob, C = auf Blutplatten

Staph. aureus	N. sicca 2			N. sicca 3			N. sicca 6			N. sicca 7		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	5	—	—	12	—	11	4	—	5	6	—	—
2	5	—	—	15	—	11	6	—	—	7	—	—
3	7	—	—	16	—	10	6	—	—	6	—	—
4	6	—	—	16	—	16	11	—	—	9	—	—
5	6	—	—	11	—	18	11	—	8	10	—	—
6	9	—	—	17	—	15	9	—	7	7	—	—
7	6	—	—	6	—	8	10	—	—	9	—	—
8	9	—	—	25	—	9	7	—	—	8	—	—
9	6	—	—	10	—	15	9	—	—	6	—	—
10	7	—	(+)	11	—	18	11	—	—	6	—	—

Staph. aureus	N. perfl. H 2			N. perfl. H 3			N. perfl. H 4			N. perfl. H 5		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	7	—	—	5	—	—	28	—	6	14	—	—
2	8	—	—	6	—	—	29	12	4	12	—	—
3	6	—	—	6	—	—	23	6	—	12	—	—
4	7	—	—	(+)	—	—	29	12	—	17	—	—
5	15	—	—	7	—	—	28	9	8	14	4	—
6	21	—	—	8	—	—	38	7	8	12	—	—
7	8	—	—	3	—	—	7	5	7	9	—	—
8	14	—	—	4	—	—	25	11	7	34	—	—
9	11	—	—	5	—	—	19	12	8	20	—	—
10	9	—	—	12	—	—	8	9	5	9	—	—

Staph. aureus	N. subflava 166			163			N. flava x4			118		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C	A	B	C
1	11	—	6	10	—	—	6	—	—	12	—	—
2	18	—	6	10	—	—	4	—	—	15	—	—
3	13	—	7	11	—	—	5	—	—	4	—	—
4	22	—	4	14	—	—	9	—	—	24	—	—
5	21	—	8	16	—	—	8	—	—	19	—	—
6	17	—	5	10	—	—	5	—	—	18	—	—
7	11	—	4	10	—	—	9	—	—	15	—	—
8	19	—	6	7	—	—	11	—	—	17	—	—
9	11	—	4	9	—	—	8	—	—	24	—	—
10	34	—	5	11	—	—	10	—	—	29	—	—

Es wurde nur die Zone der totalen Hemmung berücksichtigt, da aus oben angeführten Gründen die Zonen der partiellen Hemmung nicht vergleichbar waren. Die Hemmung ist nur unter aeroben Verhältnissen auf Nähragar beachtenswert; unter den beiden anderen Testbedingungen war sie kaum vorhanden.

Diskussion

Alle Neisserienarten wurden durch alle Staphylokokken gehemmt. Aus dem vorliegenden Material ließe sich leicht ein Mittelwert für die Hemmung jeder einzelnen Art errechnen, der aber keine Folgerung erlauben dürfte, da innerhalb der einzelnen Stämme starke Schwankungen in der Hemmung offenbar werden.

Die beiden Stämme, deren Wachstum als einzige nicht gehemmt wurde, waren alte Sammlungsstämme (N.catarrhalis 3 und B). Damit wird die Ansicht BERGERs (1960) gestützt, der die geringe Hemmbarkeit von alten Sammlungsstämmen schon früher beobachtet hat und den Grund in der guten Gewöhnung an die Nährböden vermutet.

Das Wachstum der Testkeime begann niemals mit einer scharfen Grenze. Auf eine Zone totaler Hemmung folgte stets eine mit partieller Hemmung, in einigen Fällen fand sich auch nur eine partielle Hemmung. Nie konnte jedoch eine Förderung des Wachstums gefunden werden, wie ROSEBURY, GALE und TAYLOR sie bei N.catarrhalis durch Micrococcus albus gefunden haben und wie BERGER es in Untersuchungen mit Corynebakterium diphtheriae beschreibt.

Die Ansicht von VÁCZI und MIHÁLYFI, die für die Bildung des antagonistischen Prinzips Sauerstoff für nötig halten, ist durch diese Untersuchungen bestätigt worden: unter anaeroben Bedingung unterblieb die Hemmung.

Eine Minderung der Hemmung auf Blutplatten ist jedoch in der Literatur nirgends erwähnt. Aus der Tatsache, daß auf den Blutagarnährböden eine geringere Hemmung auftrat, ließe sich folgern, daß das antibiotische Prinzip doch nichts anderes ist als Wasserstoffperoxyd, wenn auch über die Produktion dieser Verbindung durch Staphylococcus aureus nichts bekannt ist. Dem widerspricht aber die Tatsache, daß auf dem Blutagar lediglich eine Abschwächung der Hemmung zu finden war, obwohl die Katalase das Peroxyd völlig neutralisieren würde.

Das Phänomen der geringeren Hemmung der Neisserien auf Blutplatten ist leicht durch die wesentlich günstigeren Nährbodenverhältnisse erklärbar. Die Neisserien finden auf dem Blutagar sehr viel bessere Wachstumsbedingungen. Da die antagonistische Wirkung der Staphylokokken nicht sehr stark ist, braucht sie eine Unterstützung durch einen den Neisserien nicht optimal zusagenden Nährboden, um voll zur Wirkung zu kommen. Hier

sehen wir auch wieder, warum alte Sammlungs-Stämme nicht gehemmt werden. Sie sind offenbar auch an minderwertige Nährböden so gut adaptiert und zeigen überall ein so kräftiges Wachstum, daß die Hemmungswirkung der Staphylokokken sie nicht beeinflussen kann (siehe auch Tabelle XII).

Sowie alle Neisserienstämme durch Staphylococcus aureus gehemmt wurden, zeigte sich auch, daß sämtliche Staphylokokken-Stämme hemmende Substanzen zu bilden vermögen. Dies Ergebnis unterscheidet sich erheblich von den Angaben, die JENNINGS und SHARP und auch VÁCZI und MIHÁLYFI machen, nach deren Untersuchungen nur 12,7 % bzw. 6,6 % aller untersuchten aus Rachenabstrichen stammenden Staphylokokken antagonistische Fähigkeiten aufwiesen. Wesentliche Unterschiede in der Hemmungsfähigkeit der Staphylokokken fanden sich nicht. Es ist möglich, daß die antagonistische Substanz zu den normalen Ausscheidungsprodukten der Staphylokokken gehört. Auch die drei primär penicillinresistenten Staphylococcus-Stämme zeigten kein über- oder unterdurchschnittliches Hemmungsvermögen. VÁCZI und MIHÁLYFI haben das Phänomen des Verlustes der Hemmungsfähigkeit der Staphylokokken als Folge eines Resistenzerwerbs gegen Penicillin beschrieben. Die eigenen Versuche konnten von der Richtigkeit der Beobachtungen überzeugen. Es zeigt sich also, daß dieses Ereignis eine erhebliche Stoffwechselumstellung der Mikroorganismen bedeutet. Verwunderlich ist, daß sich die primär resistenten Staphylokokken anders verhalten als künstlich resistent gemachte. Von den 10 untersuchten Staphylokokken waren 3 gegen Penicillin resistent; alle anderen waren sensibel, ohne daß sich in ihrer antagonistischen Wirkung irgendwelche Unterschiede zeigten. Erst bei künstlicher Induktion der Penicillinresistenz zeigte sich eine deutliche Abnahme (wie aus Tabelle XI ersichtlich) ihres Hemmungsvermögens. In der Mundhöhle ist es wahrscheinlich so, daß alle Staphylokokken, die mit dem Resistenzerwerb ihre Hemmungsfähigkeit verlieren, von den zahlenmäßig weit überlegenen anderen Mundhöhlenbakterien verdrängt werden und aus der Flora der Mundhöhle verschwinden. Lediglich die Staphylokokken, die auch nach Resistenzwerden normale antagonistische Potenz behalten, vermögen ihren Lebensraum zu behaupten und werden weiterhin in der Mundhöhlenflora gefunden. Es ist wahrscheinlich für die Staphylokokken der Mundhöhle lebenswichtig, gegen die anderen Mitglieder der Mundhöhlenflora eine Hemmungswirkung zu entfalten. Hierfür spricht auch, daß bei allen Staphylokokken die antibiotische Potenz in etwa gleicher Stärke gefunden wurde.

Im Hinblick auf den Hospitalismus scheint die Kopplung von Resistenzerwerb-Hemmungsfähigkeitsverlust als eine erwünschte Regulation. Bei einer intraoralen Antibiotikaapplikation würde die zahlenmäßige Zunahme der Staphylokokken durch die Minderung ihres Hemmungsvermögens ausgeglichen werden. Eine Zunahme der Hemmungsfähigkeit mit Erwerbung der Resistenz gegen Antibiotica würde für die Mundhöhlenflora verheerende Folgen haben. Eine etwaige intraorale Penicillinapplikation würde den penicillinempfindlichen Teil der Mundhöhlenflora zerstören. An deren Stelle

würden penicillinresistente Keimarten treten, die mit ihren antagonistischen Fähigkeiten weitere Teile der Mundhöhlenflora verdrängen würden und ihre Stelle einnähmen; das würde einen Zusammenbruch des labilen Gleichgewichts, das unter den Keimen der Mundhöhlenflora herrscht, bewirken.

Zusammenfassung

Zehn Stämme pathogener, von der Mundschleimhaut isolierter Staphylokokken wurden auf ihre Hemmfähigkeit gegenüber 30 Stämmen saprophytischer Neisserien (Neisseria sicca, N. perflava, N. flava, N. subflava, N. catarrhalis) unter aeroben und anaeroben Bedingungen sowie auf Blutplatten untersucht. Alle Staphylokokken vermochten alle Neisserien, bis auf zwei alte Sammlungsstämme in ihrem Wachstum zu hemmen.

Die Hemmung war auf Blutplatten geringer als auf aerob bebrütetem Nähragar, unter anaeroben Bedingungen fehlte sie völlig.

Eine Hemmungswirkung durch Staphylokokken-Kulturfiltrat konnte nicht nachgewiesen werden.

Zwischen der antagonistischen Wirkung primär penicillinresistenter und empfindlicher Staphylokokken bestand kein Unterschied. Erst nach künstlicher Resistenzerzeugung nahm mit der Penicillinempfindlichkeit auch die Hemmungsstärke des betreffenden Stammes ab.

Literatur

Berger, U.	Schweizer Med.Wschr. **81,** 130 (1951)
Berger, U.	Z.Hyg. Infekt.Kr. **133,** 371 (1952)
Berger, U.	Mikrobiol. der Mundhöhle, München Berlin (1955)
Berger, U.	Med. Panamer. **15,** 410 (1960)
Dold, H. u. Weigman, F.	Dtsch.Med.Wsch. **59,** 350 (1933)
Dold, H. u. Weigman, F.	Z.Hyg. Infekt.Kr. **116,** 158 (1934)
Gross, S. u. Kraus, R.	Arch. Derm. Syph. **45,** 329 (1898)
Jennings, M. A. u. Sharp, A. E.	Nature **159,** 133 (1947)
Rosebury, Th., Gale, D. u. Taylor, D. F.	J. Bact. **67,** 135 (1954)
Schäffer, J.	Fortschr. Med. **14,** 161 (1896)
Váczi, L. u. Mihályfi, J.	Acta microbiol. (Budapest) **1,** 459 (1954)

Lebenslauf

Ich, Heinrich Kurt Walter Prelle, wurde am 12. Januar 1936 in Hamburg als Sohn des Zahnarztes Dr. Heinrich Prelle und seiner Ehefrau Grete, geb. Niemeyer, geboren.

Im Februar 1955 machte ich das Abitur an der Walddörferschule in Hamburg-Volksdorf und begann mit dem Sommersemester 1955 das Studium der Zahnmedizin an der Universität Marburg.

Mit dem ersten klinischen Semester, dem Wintersemester 1957/58, wechselte ich auf die Universität Hamburg über, wo ich am 27. Mai 1960 das zahnärztliche Staatsexamen ablegte.

Zur Zeit bin ich als Assistent in der väterlichen Praxis tätig.